

PROSPECTO:

Tuloxxin 100 mg/ml solución inyectable para bovino, porcino y ovino

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DISTINTOS

Titular de la autorización de comercialización:

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Eslovenia

Fabricante responsable de la liberación del lote:

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Eslovenia

TAD Pharma GmbH,
Heinz-Lohmann-Straße 5,
27472 Cuxhaven,
Alemania

2. NOMBRE DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Tuloxxin 100 mg/ml solución inyectable para bovino, porcino y ovino
Tulatromicina

3. DECLARACIÓN DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Cada ml de solución inyectable contiene:

Sustancia activa:

Tulatromicina 100 mg

Excipientes:

Monotioglicerol 5 mg

Solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla o ligeramente marrón.

4. INDICACION(ES)

Bovino

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria bovina asociada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis* susceptible a la tulatromicina. Debe establecerse la presencia de enfermedad en el grupo antes del uso de este medicamento.

Tratamiento de la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (IBK) asociada a *Moraxella bovis* susceptible a la tulatromicina.

Porcino

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria porcina asociada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica* susceptible a la tulatromicina. Debe establecerse la presencia de enfermedad en el grupo antes del uso de este medicamento. Este medicamento veterinario sólo debe usarse si se espera que los cerdos desarrollen la enfermedad en un plazo de 2 a 3 días.

Ovino

Tratamiento de las primeras etapas de pododermatitis infecciosa (pedero) asociada al *Dichelobacter nodosus* virulento que requiere tratamiento sistémico.

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en casos de hipersensibilidad a antibióticos macrólidos o a algún excipiente.

6. REACCIONES ADVERSAS

La administración subcutánea en bovino de este medicamento veterinario causa muy frecuentemente reacciones de dolor transitorias e inflamaciones locales en el punto de inyección que pueden persistir hasta 30 días. No se han observado tales reacciones en porcino y ovino después de la administración intramuscular. Las reacciones patomorfológicas en el punto de inyección (incluyendo cambios reversibles de congestión, edema, fibrosis y hemorragia) son muy comunes durante aproximadamente 30 días después de la inyección en bovino y porcino.

En las ovino, los signos transitorios de molestias (sacudidas de la cabeza, frotamiento del lugar de la inyección, retroceso) son muy comunes después de la inyección intramuscular. Estos signos se resuelven en pocos minutos.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

Como alternativa puede usted notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia Veterinaria vía tarjeta verde (https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosVeterinarios/docs/formulario_tarjeta_verde.doc).

7. ESPECIES DE DESTINO

Bovino, porcino y ovino

8. POSOLOGIA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Bovino

2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo).

Una sola inyección subcutánea. Para el tratamiento de bovino de más de 300 kg de peso vivo, divida la dosis de manera que no se inyecten más de 7,5 ml en un solo punto de aplicación.

Porcino

2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo).

Una sola inyección intramuscular en el cuello. Para el tratamiento de porcino de más de 80 kg de peso vivo, divida la dosis de manera que no se inyecten más de 2 ml en un solo punto de inyección.

Ovino

2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo).

Una sola inyección intramuscular en el cuello.

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Para cualquier enfermedad respiratoria, se recomienda tratar a los animales en las primeras etapas de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento dentro de las 48 horas posteriores a la inyección. Si los signos clínicos de la enfermedad respiratoria persisten o aumentan, o si se produce una recaída, el tratamiento debe cambiarse, utilizando otro antibiótico, y continuar hasta que los signos clínicos se hayan resuelto.

Para asegurar una dosificación correcta, el peso vivo debe determinarse con la mayor precisión posible para evitar una dosis insuficiente. El tapón se puede perforar de forma segura hasta 25 veces. Al tratar grupos de animales en una sola pasada, utilice una aguja de extracción que se haya colocado en el tapón del vial para evitar el exceso de puncionado del tapón. La aguja de extracción debe retirarse después del tratamiento.

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

Bovino (carne): 22 días.

Porcino (carne): 13 días.

Ovino (carne): 16 días.

Su uso no está autorizado en animales cuya leche se utiliza para consumo humano. No usar en animales gestantes cuya leche se utiliza para el consumo humano en los 2 meses anteriores a la fecha prevista para el parto.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No requiere condiciones especiales de temperatura de conservación.

Conservar en el envase original.

Una vez abierto, conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Periodo de validez después de abierto el envase primario: 28 días.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en el embalaje después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

Existe resistencia cruzada con otros macrólidos. No administrar simultáneamente con antimicrobianos con un modo de acción similar, tales como otros macrólidos o lincosamidas.

Ovino:

La eficacia del tratamiento antimicrobiano del pederero podría verse reducida por otros factores, como las condiciones ambientales húmedas, así como por una gestión inadecuada de la explotación. Por lo tanto, el tratamiento del pederero debe llevarse a cabo junto con otras herramientas de manejo del lote, por ejemplo, proporcionando un ambiente seco.

No se considera apropiado el tratamiento antibiótico del pederero benigno. La tulatromicina mostró una eficacia limitada en ovino con signos clínicos graves o pederero crónico y, por lo tanto, sólo debe administrarse en una fase temprana del pederero.

Precauciones especiales para su uso en animales:

El uso del medicamento veterinario deberá basarse en pruebas de susceptibilidad de las bacterias aisladas del animal.

Si esto no es posible, la terapia debe basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la susceptibilidad de las bacterias diana.

Las políticas antimicrobianas oficiales, nacionales y regionales deben tenerse en cuenta cuando se utilice el medicamento veterinario.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en el prospecto puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a tulatromicina y disminuir la eficacia del tratamiento con otros macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B, debido a potenciales resistencias cruzadas.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad, administrar de inmediato el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales que debe tomar la persona que administra el medicamento veterinario a los animales:

La tulatromicina es irritante para los ojos. En caso de exposición accidental de los ojos, aclárellos inmediatamente con agua limpia.

La tulatromicina puede causar sensibilización por contacto con la piel. En caso de derrame accidental sobre la piel, lávela inmediatamente con agua y jabón.

Lavar las manos después de usar.

En caso de autoinyección accidental, consulte inmediatamente con un médico y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

Embarazo y lactancia:

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos, tóxicos para el feto o tóxicos para la madre. No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia. Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Ninguna conocida.

Sobredosis (síntomas, procedimientos de emergencia, antídotos):

En bovino con dosis de tres, cinco o diez veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el punto de inyección, como inquietud, temblor de cabeza, patadas en el suelo y una breve disminución en la ingesta de alimento. Se ha observado degeneración miocárdica leve en bovino que reciben de cinco a seis veces la dosis recomendada.

En cerdos jóvenes con un peso aproximado de 10 kg, a los que se les administró una dosis tres o cinco veces superior a la terapéutica, se observaron los signos transitorios atribuidos a las molestias en el punto de inyección, y se incluyen una vocalización y una inquietud excesivas. También se observó cojera cuando se utilizó el miembro posterior como punto de inyección.

En los corderos (de aproximadamente 6 semanas de edad), a dosis de tres o cinco veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el punto de inyección e incluían caminar hacia atrás, agitar la cabeza, frotar el punto de inyección, acostarse y levantarse, balar.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales. Pregunte a su veterinario o farmacéutico cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

Septiembre 2021

15. OTRA INFORMACIÓN

La tulatromicina es un agente antimicrobiano macrólido semisintético que se origina de un producto de fermentación. Difiere de muchos otros macrólidos en que tiene una larga duración de acción,

en parte es debida a sus tres grupos amino. Por tanto, se le ha dado la designación química de subclase “triamilida”.

Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos e inhiben la biosíntesis de proteínas esenciales por medio de su unión selectiva al ARN ribosómico bacteriano. Actúan estimulando la disociación del peptidil-ARNt del ribosoma durante los procesos de traslocación.

La tulatromicina posee actividad in vitro frente a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis*, y frente a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica* bacterias patógenas más comúnmente asociadas a las enfermedades respiratorias del bovino y cerdos, respectivamente. Se han encontrado valores incrementados de concentración mínima inhibitoria (CMI) en aislados de *Histophilus somni* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Se ha demostrado la actividad in vitro frente a *Dichelobacter nodosus* (vir), patógeno bacteriano más comúnmente asociado con la pododermatitis infecciosa (pedero) en el ovino.

La tulatromicina también posee actividad in vitro frente a *Moraxella bovis*, la bacteria patógena más comúnmente asociada con la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (QIB).

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio CLSI ha establecido los puntos de corte clínicos para tulatromicina frente a *M. haemolytica*, *P. multocida*, e *H. somni* de origen respiratorio bovino y *P. multocida* y *B. bronchiseptica* de origen respiratorio porcino como ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ susceptible y ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origen respiratorio porcino el punto de corte susceptible se fija en ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. El CLSI también ha publicado puntos de corte clínicos para la tulatromicina basados en un método de difusión en disco (documento del CLSI VET08, 4ª ed., 2018). No hay puntos de corte clínicos disponibles para *H. parasuis*. Ni el EUCAST ni el CLSI han desarrollado métodos estándar para probar los agentes antibacterianos frente a las especies veterinarias de *Mycoplasma* y por lo tanto no se han establecido criterios interpretativos.

La resistencia a los macrólidos se puede desarrollar por mutaciones en genes que codifican el ARN ribosómico (ARNr) o algunas proteínas ribosómicas; por modificación enzimática (metilación) del sitio diana del ARNr 23S, dando lugar generalmente a un aumento de la resistencia cruzada con lincosamidas y estreptograminas del grupo B (resistencia MLSB); mediante la inactivación enzimática; o por eflujo del macrólido. La resistencia MLSB puede ser constitutiva o inducible. La resistencia puede ser cromosómica o codificada por plásmidos y puede ser transferible si se asocia con transposones, plásmidos, elementos integradores y conjugadores. Además, la plasticidad genómica de *Mycoplasma* se ve reforzada por la transferencia horizontal de grandes fragmentos cromosómicos.

Además de sus propiedades antimicrobianas, la tulatromicina demuestra tener acciones inmuno moduladora y anti-inflamatoria en estudios experimentales. En células polimorfonucleares bovinas y porcinas (PMNs; neutrófilos) la tulatromicina promueve la apoptosis (muerte celular programada) y el aclaramiento de las células apoptóticas por los macrófagos. Disminuye la producción de los mediadores leucotrieno B4 y CXCL-8 que estimulan la inflamación e induce la producción de lipoxina A4, mediador lipídico antiinflamatorio que estimula la resolución de la inflamación.

En bovino, el perfil farmacocinético de tulatromicina, cuando se administró como una dosis subcutánea única de 2,5 mg/kg de peso vivo, se caracterizó por una absorción extensa y rápida, seguida de una elevada distribución y eliminación lenta. La concentración máxima en plasma (Cmax) fue de aproximadamente 0,5 $\mu\text{g/ml}$, ésta se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de la dosis (T max.). Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado de pulmón fueron considerablemente mayores que en plasma. Existe una gran evidencia de acumulación sustancial de tulatromicina en neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, la concentración

in vivo de tulatromicina en el lugar de infección del pulmón no se conoce. Las concentraciones pico fueron seguidas de una ligera disminución en la exposición sistémica con una semivida de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de 90 horas en plasma. La fijación a proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente 40%. El volumen de distribución en estado estacionario (VSS) determinado tras la administración intravenosa fue de 11 l/kg. Tras la administración subcutánea en bovino, la biodisponibilidad de la tulatromicina fue aproximadamente del 90 %.

En porcino, el perfil farmacocinético de la tulatromicina cuando se administró en una dosis intramuscular única de 2,5 mg/kg de peso vivo, también se caracterizó por una absorción extensa y rápida, seguida de una elevada distribución y una eliminación lenta. La concentración máxima en plasma (C max.) fue de aproximadamente 0,6 µg/ml, ésta se logró aproximadamente 30 minutos después de la dosis (T max.). Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado de pulmón fueron considerablemente mayores que en plasma. Existe una gran evidencia de acumulación sustancial de tulatromicina en neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, la concentración in vivo de tulatromicina en el lugar de infección del pulmón no se conoce. Las concentraciones pico fueron seguidas de una ligera disminución en la exposición sistémica, con una semivida de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de 91 horas en plasma. La fijación a proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente del 40%. El volumen de distribución en el estado estacionario (VSS) determinado tras la administración intravenosa fue de 13,2 l/kg. Tras la administración intramuscular en porcino la biodisponibilidad de la tulatromicina fue aproximadamente de 88 %.

En ovino, el perfil farmacocinético de la tulatromicina, cuando se administró en una dosis intramuscular única de 2,5 mg / kg de peso vivo, se logró la concentración máxima en plasma (C_{máx}) de 1,19 µg / ml en aproximadamente (T_{max}) 15 minutos después de la dosis y con una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de 69,7 horas. La fijación a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente 60-75%. El volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) tras la administración intravenosa fue de 31,7 l / kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina después de la administración intramuscular en el ovino fue del 100%.

Formatos:

Fascos de vidrio transparente tipo I de 50 ml, 100 ml o 250 ml con un tapón de goma laminado con película de clorobutilo/butilo tipo I y tapa de aluminio con lengüeta de plástico abatible. Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Pueden solicitar más información sobre este medicamento veterinario dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Uso veterinario.

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria. Administración bajo control o supervisión del veterinario.